

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C12Q 10 /00		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/67430
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Dezember 1999 (29.12.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/01834		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 24. Juni 1999 (24.06.99)			
(30) Prioritätsdaten: 198 27 981.7 24. Juni 1998 (24.06.98) DE 198 30 006.9 24. Juni 1998 (24.06.98) DE 198 29 908.7 6. Juli 1998 (06.07.98) DE			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): ISIS PHARMA GMBH [DE/DE]; Galileistrasse 6, D-08056 Zwickau (DE).		Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STOETER, Michael [DE/DE]; Nibelungenstrasse 98, D-41462 Neuss (DE). KÖNIG, Gerd [DE/DE]; Am Fuchsgen 11F, D-08056 Zwickau (DE). POLLIGKEIT, Herbert [DE/DE]; Ludwig-Richter-Strasse 1, D-08058 Zwickau (DE).			
(74) Gemeinsamer Vertreter: ISIS PHARMA GMBH; Alfred-Nobel-Strasse 10, D-40789 Monheim (DE).			

(54) Title: ANALYTIC SUBSTRATES AND ANTIOXIDATIVE AGENTS

(54) Bezeichnung: ANALYTISCHE SUBSTRATE UND ANTIOXIDATIVE MITTEL

(57) Abstract

The invention relates to novel analytic substrates which, in particular, can be used in biochemical and pharmacological analyses or as medicaments.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung beschreibt neue analytische Substrate, welche insbesondere bei biochemischen und pharmakologischen Untersuchungen oder als Arzneimittel Verwendung finden können.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun			PT	Portugal		
CN	China	KR	Republik Korea	RO	Rumänien		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SG	Singapur		
EE	Estland	LR	Liberia				

ANALYTISCHE SUBSTRATE UND ANTIOXIDATIVE MITTEL

Anwendungsgebiet der Erfindung

Vorliegende Erfindung betrifft neue analytische Substrate und antioxidative Mittel, welche 5 insbesondere bei biochemischen und pharmakologischen Untersuchungen Verwendung finden können. Sie betrifft weiterhin die Verwendung therapeutisch einsetzbarer Wirkstoffe sowie deren Derivate als antioxidative Mittel. Die Erfindung ist in der pharmazeutischen Industrie anwendbar und dient der Bereitstellung pharmazeutischer Zubereitungen unter anderem mit antioxidativer Wirkung.

10

Bekannter technischer Hintergrund

Organische Salpetersäureester wie Glyceroltrinitrat (GTN) (Murrel, Lancet: 80, 113, 151 (1879)), Pentaerythrityltetranitrat (PETN) (Risemann et al., Circulation, Vol. XVII, 22 (1958), US-PS-2370437), Isosorbid-5-mononitrat (ISMN) (DE-OS-2221080, DE-OS-15 2751934, DE-OS-3028873, DE-PS-2903927, DE-OS-3102947, DE-OS-3124410, EP-A1-045076, EP-A1-057847, EP-A1-059664, EP-A1-064194, EP-A1-067964, EP-A1-143507, US-PS-3886186, US-PS-4065488, US-PS-4417065, US-PS-4431829), Isosorbiddinitrat (ISDN) (L. Goldberg, Acta Physiolog. Scand. 15, 173 (1948)), Propatylnitrat (Médard, Mem. Poudres 35: 113 (1953)), Trolnitrat (FR-PS-984523) oder Nicorandil (US-PS-20 4200640) und ähnliche Verbindungen sind Vasodilatatoren, die zum Teil seit Jahrzehnten 20 schwerpunktmäßig bei der Indikation Angina pectoris bzw. ischämischer Herzkrankheit (IHK) breitesten therapeutischen Einsatz finden (Nitranjin®, Pentalong®, Monolong®, u.a.). Gleichfalls sind weitere Pentaerythritylnitrate sowie deren Darstellung beschrieben (Simecek, Coll. Czech. Chem. Comm. 27 (1962), 363; Camp et al., J. Am. Chem. Soc. 77 25 (1955), 751). Vergleichbare und verbesserte pharmakologische Wirksamkeit beim Einsatz in den vorstehend genannten Indikationsgebieten sollen organische Nitrate neueren Typs wie beispielsweise SPM 3672 (N-[3-Nitratopivaloyl]-L-cystein-ethylester) (US-PS-5284872) sowie dessen Derivate aufweisen. Weiterhin bekannt ist die Herstellung von 3-Nitryloxy- 2,2-bis-(nitryloxymethyl)-propionsäure und deren Methylester (Nec, Chem. Prum. (1978), 30 28 (2), 84) sowie von neueren vom Pentaerythrityltetranitrat abgeleiteten Verbindungen (WO-A1-98/15521). Die galenische Verarbeitung der organischen Nitrate zu pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung von Angina pectoris bzw. der 35 ischämischen Herzkrankheit sind allgemein bekannt. Sie erfolgt nach den dem pharmazeutischen Fachmann allgemein geläufigen Arbeitsweisen und -regeln, wobei sich die Auswahl der anzuwendenden Technologien und eingesetzten galenischen Hilfsstoffe in erster Linie nach dem zu verarbeitenden Wirkstoff richtet. Hierbei sind Fragen seiner

chemisch-physikalischen Eigenschaften, insbesondere die den organischen Nitraten bekanntermaßen anhaftenden Sprengstoffeigenschaften, was der Beachtung besonderer Sicherheitsvorkehrungen und besonderer Verarbeitungstechnologien bedarf, der gewählten Applikationsform, der gewünschten Wirkungsdauer sowie der Vermeidung von

5 Arzneistoff-Hilfsstoff-Inkompatibilitäten von besonderer Bedeutung. Für Arzneimittel mit der Indikation Angina pectoris bzw. ischämischer Herzkrankheit ist vor allem die perorale, parenterale, sublinguale oder transdermale Applikation in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Lösungen, Sprays oder Pflastern beschrieben (DD-A5-293492, DE-AS-2623800, DE-OS-3325652, DE-OS-3328094, DE-PS-4007705, DE-OS-4038203, JP-Anmeldung

10 59/10513 (1982)). Neben den langjährig bekannten Anwendungen nitrosierend wirkender Substanzen ist deren Verwendung zur Behandlung und Prävention von Erkrankungen beschrieben, welche ihre Ursache in pathologisch erhöhten Konzentrationen schwefelhaltiger Aminosäuren in Körperflüssigkeiten haben. Diese Krankheitszustände, hervorgerufen durch angeborene oder erworbene Defekte im Metabolismus dieser

15 Aminosäuren und die durch erhöhte Blut- und Urinkonzentrationen besagter Aminosäuren (Homocystinurie) charakterisiert sind, werden unter dem Begriff Homocysteinämie zusammengefaßt (WO-A1-92/18002). Die Verwendung bestimmter organischer Salpetersäureester als endothelprotektive Mittel (DE-A1-4410997) sowie als Mittel zur Behandlung von erektiler Dysfunktion (WO-A1-96/32118) wurden kürzlich beschrieben.

20 Einerseits haftet den bekannten organischen Nitraten (Salpetersäureestern) eine Reihe therapeutischer Nachteile an. So ist z.B. die sogenannte Nitrattoleranz zu beobachten, d.h. die Abnahme der Nitratwirkung bei hoher Dosierung oder bei Applikation längerwirkender Nitrate. Ebenso sind Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Schwächegefühl, Hautrötung sowie die Gefahr eines stärkeren Blutdruckabfalls mit

25 reflektorischer Tachykardie belegt (Mutschler, Arzneimittelwirkungen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1991). Andererseits besitzt PETN als Wirkstoff eine Reihe herausragender Eigenschaften, welche eine bevorzugte Verwendung dieser Verbindung als Pharmakon gegenüber anderen organischen Nitraten begründen (Schriftenreihe „Pentaerythrittetranitrat“, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1994

30 bis 1997). Bemerkenswert ist dabei die Tatsache, daß trotz des erwähnten breiten therapeutischen Einsatzes von Pentaerythrittetranitrat relativ wenig über den Metabolismus sowie die Wirkung seiner Metaboliten bekannt ist (ebenda). Im allgemeinen wird das Auftreten der Metaboliten Pentaerythrityltri- (PETriN), Pentaerythityldi- (PEDN) und Pentaerythritylmononitrat (PEMN) sowohl in freier als auch in konjuguierten Form

35 postuliert (Crew et al., Biochem. Pharmacol. 20 (1971), 3077). Der Metabolismus von GTN und anderer organischer Nitrate wurde dagegen umfangreicher untersucht (Taylor et al.,

Prog. Drug Metab., 10 (1987), 207). Dabei wurde unter anderem festgestellt, daß organische Nitrate eine ausgesprochene oxidative Wirkung auf thiolgruppenträgende Verbindungen besitzen (Boschan et al., Chem. Rev. 55, 485 (1955); Taylor et al., Progress in drug metabolism, Vol. 10, 207 (1987); Feilisch et al., Methods in Nitric Oxide Research,

5 John Wiley & Sons, Chichester, 1996)). Weiterhin ist es allgemein akzeptiert und wissenschaftlich umfangreich belegt, daß organische Nitrate über den NO-Mechanismus unvermeidlich gegenregulatorische Prozesse, z.B. die Bildung von Angiotensin II in der vaskulären Wand, auslösen, welche durch Aktivierung des endothelialen Enzyms NADH-Synthase große Mengen an Superoxidradikalen bilden, die selbst stark oxidativ wirken

10 sowie augenblicklich mit dem aus organischen Nitraten freigesetzten NO reagieren (Münzel et al., The physiology and pathophysiology of the nitric oxide/superoxide system, Vascular Endothelium (G.V.R. Born, C.J. Schwartz edt., p. 205-220, Schattauer Verlag, New York (1997); Harrison, J. Clin. Invest, vol. 100, no. 9 (1997), 2153). Oxidative Einflüsse auf Organismen sind allgemein als Auslöser einer Reihe von pathologischen

15 Prozessen beschrieben (Ernster, Chem. Scr. 26 (1986), 525), wobei denselben in begrenzter Weise durch die Gabe von Antioxidantien wie Ascorbinsäure (Vitamin C) oder Vitamin E entgegengewirkt werden kann.

Darlegung der Erfindung

20 Aufgabe der Erfindung ist es, vom Pentaerythritol abgeleitete Verbindungen als Substrate für biochemische und pharmakologische Untersuchungen bereitzustellen oder als solche einzuführen. Weiterhin ist es Aufgabe der Erfindung, antioxidative Mittel und diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen bereitzustellen.

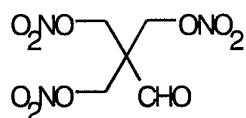
Die Lösung der Aufgabe wird nachfolgend beschrieben:

25 A) Eine Ausführungsform der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I,

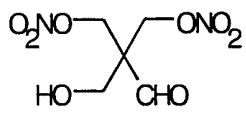


worin R1, R2 und R3 gleich oder voneinander verschieden R4, CH_2ONO_2 , CH_2OR_5 , CH_2X , COOR_5 , COX , CH_2COOR_5 , oder CH_2COX , wobei jedoch mindestens einer der Substituenten R1 bis R3 gleich R4 ist, R4 CHO, R5 H oder ein geradkettiger oder 30 verzweigter C₁- bis C₆-Alkylrest und X ein Halogen sind.

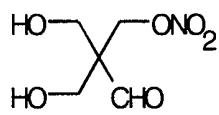
Bevorzugte Ausführungsformen sind dabei die Verbindungen der Formeln II bis VI.



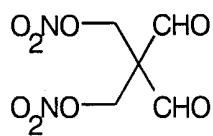
(II)



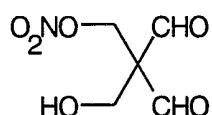
(III)



(IV)



(V)



(VI)

5

B) Eine weitere Ausführungsform der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, worin die neben R1 bis R3 stehende Gruppe $\text{CH}_2\text{-ONO}_2$ zusätzlich eine der anderen für R1 bis R3 angegebenen Bedeutungen haben kann, sowie deren Verwendung als Substrate für biochemische und pharmakologische Untersuchungen oder als Arzneimittel.

10 C) Eine zusätzliche Ausgestaltung Erfindung ist die Verwendung von Pentaerythrityltetranitrat, Pentaerythrityltrinitrat, Pentaerythrityldinitrat, Pentaerythritylmononitrat oder deren Derivate als antioxidative Mittel. Die Aufgabe der Erfindung wird weiterhin gelöst durch antioxidative pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend Pentaerythrityltetranitrat, Pentaerythrityltrinitrat, Pentaerythrityldinitrat, Pentaerythritylmononitrat oder deren Derivate. Sie enthalten dabei die antioxidative Komponente oder eine pharmakologische Vorstufe davon in einer Menge bis 1000 mg, vorzugsweise bis 600 mg, bis 300 mg, bis 150 mg, bis 100 mg, bis 50 mg oder in einer Menge, die unterhalb der erforderlichen Dosis zur Erzielung hämodynamischer Wirkungen liegt. Als Derivate im Sinne dieser Erfindung werden, neben den unter A) und B) aufgeführten, Verbindungen aufgefaßt, welche z.B. aus Pentaerythrityltetranitrat, Pentaerythrityltrinitrat, Pentaerythrityldinitrat, Pentaerythritylmononitrat zugänglich sind, wobei nachfolgend die Begriffe Pentaerythritrest als Synonym zur Bezeichnung von Derivaten des Pentaerythrityltetranitrats mit mindestens einer Oxymethylgruppe ($-\text{CH}_2\text{-O}-$)

und der Begriff oxiderter Pentaerythritest als Synonym zur Bezeichnung von Derivaten des Pentaerythritetranitrats mit mindestens einer oxidierten Oxymethylgruppe, beispielsweise -CHO, -COO-, -CH₂-CHO oder -CH₂-COO-, verwendet werden.

D) Eine Ausführungsform von Derivaten sind die Verbindungen

5 der Formeln VII bis X,



10 der Formeln XI und XII



der Formeln XII und XIV,



15

sowie der Formel XV,



worin die Substituenten R jeweils unabhängig voneinander H oder NO₂ sein können.

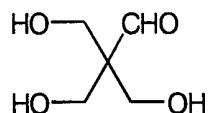
E) Eine weitere Ausführungsform von Derivaten sind Ether- oder Esterkonjugate von Pentaerythrit- oder oxidierten Pentaerythritresten mit Kohlenhydraten,

5 Aminokohlenhydrate, Onsäuren, insbesondere Gulonsäure, Uronsäuren, insbesondere Glucuronsäure, Zuckersäuren sowie davon abgeleiteten Derivaten, wie z.B. Ester der Kohlenhydratreste mit organischen oder anorganischen Säuren oder aber Ester der Onsäuren, der Uronsäuren oder der Zuckersäuren mit Alkoholen. Eine besondere Ausgestaltung davon sind Ether- oder Esterkonjugate von Pentaerythrit- oder oxidierten

10 Pentaerythritresten mit Lactonen oder Dehydrolactonen, wie Ascorbinsäure, von Onsäuren, Uronsäuren, oder Zuckersäuren, insbesondere Glucuronolacton, Gulonolacton oder 2-Ketogulonolacton sowie deren Isomeren.

Mögliche Ausgangsprodukte der Synthese vorstehender Verbindungen sind:

a) Die Synthesevorstufe von Pentaerythrit der Formel XVI,



(XVI)

15 b) Pentaerythrit bzw. dessen Salpetersäureester nämlich Pentaerythrylmono- (PEMN), Pentaerythrylidi- (PEDN), Pentaerythryltri- (PETriN) und Pentaerythryltetranitrat (PETN), die wiederum in an sich bekannter Weise (Simecek, Coll. Czech. Chem. Comm. 27 (1962), 363; Camp et al., J. Am. Chem. Soc. 77 (1955), 751) in guten Ausbeuten synthetisch zugänglich sind. Weiterhin Carbonsäureester dieser Verbindungen (Marans et al., J. Am. Chem. Soc. 76 (1954), 1304) sowie für die Synthese geeignete Verbindungen wie sie in WO-A1-98/15521 beschrieben sind. Die Verbindungen PEMN, PEDN und PETriN werden dabei durch vollständige bzw. partielle Oxidation vorhandener Hydroxymethylgruppen in die entsprechenden Tri-, Di- oder Monocarbonsäuren überführt, aus denen gegebenenfalls

20 durch partielle Hydrazinolyse der entsprechenden Salpetersäureesterfunktion die korrespondierenden sowohl Nitroxy-, Hydroxy- als auch Carboxyfunktion tragenden Derivate erhalten werden. Die Bildung der Verbindungen der Formel I erfolgt über dem Fachmann geläufige Synthesemethoden und -verfahren, beispielsweise bekannte Aldehyd- oder Esterbildungsreaktionen. Oxidationen oder Reduktionen sollten dabei unter möglichst

25 milden Bedingungen zum Erhalt der gewünschten Aldehydfunktion geführt werden. Zur

30

Synthese, Isolierung, Reinigung und Charakterisierung der Zielverbindungen kann sich der Fachmann spezifischer Reaktionsprodukte von Aldehyden oder 1,3-Diolen, wie beispielsweise Hydraten, Acetalen, Halbacetalen, Mercaptalen, Halbmercaptopalen, alle vorstehenden genannten Verbindungen jeweils auch in cyclischer Form wie z.B. Lactolen,

5 Thiolactolen sowie 1,3-Dioxanen, 1,3-Dithiolanen, weiterhin 1,2-Diolen, Cyanhydrinen, Bisulfitverbindungen, Aldiminen, Azomethinen, Hydrazonen, Azinen, Oximen, Semicarbazonen u.ä., bedienen, welche gleichfalls im Umfang vorliegender Erfindung liegen.

c) Als Ausgangsverbindungen für die Synthese dienen weiterhin die Verbindungen der 10 Ausführungsformen A) bis E) selbst sowie

d) Verbindungen der allgemeinen Formel I,

worin R1, R2, R3 gleich oder voneinander verschieden $\text{CH}_2\text{-ONO}_2$, $\text{CH}_2\text{-OR}_6$ oder $\text{CH}_2\text{-R}_7$, wobei mindestens einer der Substituenten R1 bis R3 gleich $\text{CH}_2\text{-R}_7$ ist, R6 H oder $\text{C}_1\text{- bis C}_3\text{-Alkanoyl}$, R7 der am C-1 α - oder β -konfigurierte Glycosidrest eines Monsaccharids,

15 eines Monosaccharids, mit $\text{C}_1\text{- bis C}_3\text{-Alkan- oder Mineralsäure voll- oder teil-O-acyliert}$, einer Onsäure, einer Uronsäure, einer Zuckersäure, einer Onsäure, einer Uronsäure, einer Zuckersäure, mit $\text{C}_1\text{- bis C}_3\text{-Alkan- oder Mineralsäure voll- oder teil-O-acyliert}$, eines $\text{C}_1\text{- bis C}_3\text{-Alkylsäure-}$, $\text{C}_1\text{- bis C}_3\text{-Alkyluronsäure-}$, $\text{C}_1\text{- bis C}_3\text{-Alkylzuckersäureesters}$ oder eines $\text{C}_1\text{- bis C}_3\text{-Alkylsäure-}$, $\text{C}_1\text{- bis C}_3\text{-Alkyluronsäure-}$, $\text{C}_1\text{- bis C}_3\text{-Alkylzuckersäureesters}$ mit

20 $\text{C}_1\text{- bis C}_3\text{-Alkan- oder Mineralsäure voll- oder teil-O-acyliert}$, sind, sowie Verbindungen der allgemeinen Formel X, worin R1, R2, R3, R4 die vorstehend angegebene Bedeutung haben, wobei mindestens einer der Substituenten R1 bis R3 gleich $\text{CH}_2\text{-R}_7$ ist, R7 OR_8 und R8 der Carbonylrest einer Onsäure, einer Uronsäure, einer Zuckersäure oder einer Onsäure, einer Uronsäure, einer Zuckersäure, mit $\text{C}_1\text{- bis C}_3\text{-Alkan- oder Mineralsäure voll-}$

25 oder teil-O-acyliert, sind, erhalten durch Umsetzung von Sacchariden bzw. Glycosiden, gebildet mit geeigneten Alkoholen in Gegenwart von Katalysatoren wie Säuren oder Lewis-Säuren, z.B. Salze vom Silber, Cadmium, Zinn, Zink, Titan, Cobalt aber auch $\text{BF}_3\text{-Etherat}$ oder ohne Katalysator, beispielsweise durch die Koenigs-Knorr-Reaktion, bei der in ihrer allgemeinsten Form an C-1 aktivierte Glycoside eingesetzt werden, wobei die Aktivierung

30 z.B. durch Halogen-, Sulfonyl, Trichloracetimidoyl, Alkyl/Aryl-thio- oder andere Substituenten erfolgt, die per se oder nach Zusatz weiterer aktivierender Reagenzien gute Abgangseigenschaften aufweisen und in Gegenwart eines Alkohols die Bildung eines neuen O-Glycosids ermöglichen, Nutzung der 1,2-Didehydrostruktur von Glycalen zur Aktivierung eines Saccharids, biosynthetisch durch Katalyse von Glycosyl-Transferasen

35 oder die inverse Einwirkung von Glycosidasen, speziell Glycoside von Uronsäuren durch chemische, katalytische, elektrochemische oder enzymatische Oxidation der endständigen